

## Eponímia mèdica catalana. La síndrome dels Brugada

**Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola**

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

### L'epònim

*Síndrome dels Brugada.* “Síndrome electrocardiogràfica i clínica descrita l’any 1992 pels germans Brugada, genèticament determinada i causada per una mutació en el canal del sodi, caracteritzada per la mort sobtada en persones sense cardiopatia demostrable i que presenten un electrocardiograma amb bloqueig de branca dreta i elevació del segment ST a V1-V3”<sup>1</sup>.

Històricament, la síndrome va ser descrita per primera vegada per Josep i Pere Brugada com s’explica al llarg del text d’aquest article. Per aquesta raó, semblaria que l’epònim hauria de referir-se només a aquests dos germans, però la important contribució de Ramon Brugada en establir les bases genètiques i moleculars de la síndrome a partir de 1998 fa que sigui habitual contemplar el tercer germà dins de la consideració eponímica de la síndrome.

### Els germans Brugada. Els homes

És un fet poc habitual que un epònim mèdic es vinculi a diversos membres d’una família. Certament, existeixen famílies que podríem anomenar “eponímiques” com, per exemple, la dels Barraquer o la dels Gil-Vernet, però només en rares ocasions diversos membres d’una mateixa família contribueixen en la gènesi d’un únic epònim. La síndrome dels Brugada és, per aquesta raó, un cas excepcional dins de l’eponímia mèdica mundial. Per a la medicina catalana aquesta contribució és probablement la més recent i una de les més importants de la seva història. Una senzilla cerca bibliogràfica a PubMed proporciona més de mil articles que contenen el nom dels Brugada en el títol, el que mostra la importància del quadre clínic que van descriure ara fa divuit anys. El 2007, MEDLINE va incloure ja *Brugada syndrome* entre els seus descriptors MeSH ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=brugada\\_syn](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=brugada_syn)

drome), i prop de 500 treballs ja han estat indexats amb aquest descriptor. Aquesta excepcionalitat justifica encara més la descripció d’aquesta síndrome per cloure aquesta llarga sèrie eponímica.

Els germans Brugada van néixer a Banyoles, fills de Ramon Brugada i Pepita Terradellas; també tingueren una germana, Dolors, que va morir prematurament l’any 2007. El pare regentava un escorxador d’aviram i conills a Banyoles, on treballava durant moltes hores al dia. L’esforç del treball del seu marit va convèncer la mare que els seus fills havien d’estudiar el màxim per assolir una altra perspectiva professional. També va fer que estudiessin anglès, convençuda que era una llengua necessària per al futur. Els esforços del matrimoni es van veure recompensats; els tres fills s’han dedicat a la medicina i han esdevingut referents internacionals en l’àmbit de les arítmies cardíques.

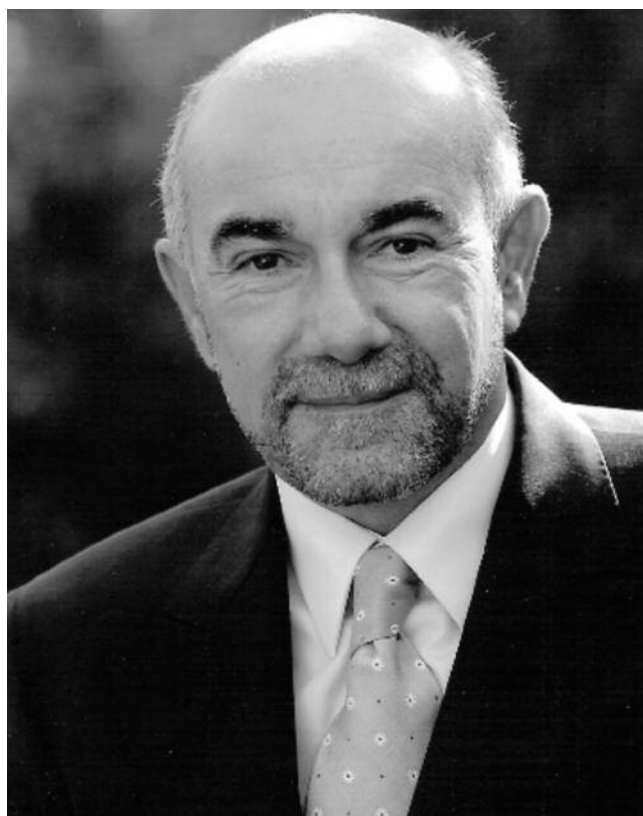


FIGURA 1. Pere Brugada i Terradellas

Correspondència: Dr. Josep-E. Baños  
Departament de Ciències Experimentals i de la Salut  
Universitat Pompeu Fabra  
Parc de Recerca Biomèdica  
C/ Dr. Aiguader, 88  
08003 Barcelona  
Tel. 933 160 865  
Fax 933 160 901  
Adreça electrònica: josepeladi.banos@upf.edu

## Pere Brugada i Terradellas

Pere Brugada (Figura 1) va néixer l'11 d'agost de 1952 i es llicencià en Medicina a la Universitat de Barcelona als 22 anys. Va especialitzar-se en cardiologia a l'Hospital Clínic de Barcelona (1976-1979) i després va traslladar-se a la Universitat de Limburg (Holanda) per formar-se en electrofisiologia cardíaca (1979-1980). En aquest centre va ser professor assistent (1980) i, més tard, director del Laboratori d'Electrofisiologia Clínica (1982-1990). En la mateixa universitat es va doctorar (1982) i hi va convalidar el títol d'especialista l'any següent. Més tard fou nomenat professor associat (1984), cap de la Divisió de Malalties Coronàries de l'Institut Interuniversitari de Cardiologia (1988) i catedràtic de cardiologia (1989) a la Universitat de Limburg. L'any 1990 deixà els seus càrrecs a les institucions holandeses i es va traslladar a Bèlgica, on l'any següent va convalidar el títol d'especialista en cardiologia. Al mateix temps va ser nomenat membre del Centre Cardiovascular de l'OLV *Hospital* a Aalst, càrrec que va mantenir fins l'any 2007. Aquell any va ser nomenat cap del Centre de Tractament d'Arrítmies de la Universitat Lliure de Brussel·les i director del Programa per a Postgraduats en Electrofisiologia Cardíaca de la mateixa universitat, on desenvolupa la seva tasca científica i assistencial actualment. Ha rebut nombrosos reconeixements professionals, entre els quals destaquen el premi Fritz-Acker Stiftung de la Societat Alemanya de Cardiologia (1999), el premi Mirowski (en dues ocasions, 1999 i 2008), el premi Josep Trueta (1999), el nomenament de Cardiòleg de l'Any a França (2001), la medalla Josep Trueta de la Generalitat de Catalunya (2001), la medalla de la Fundació Paavo Nurmi de Finlàndia (2003) i el primer premi de la Societat Europea de Cardiologia (2003).

## Josep Brugada i Terradellas

Josep Brugada (Figura 2) va néixer el 13 de juny de 1958. És llicenciat (1981) i doctor (1987) en Medicina per la Universitat de Barcelona. Entre 1983 i 1987 va treballar al Servei de Cardiologia de l'Hospital Sant Eloi de Montpeller i va obtenir el títol d'especialista en cardiologia a la universitat d'aquesta ciutat, on va ser investigador del Laboratori de Fisiologia Cardiovascular. L'any 1988 es va traslladar a Limburg (Holanda) on restà fins l'any 1991. En la seva universitat va ser investigador de la Reial Acadèmia Holandesa de les Arts i Ciències i professor del Departament de Fisiologia. Va tornar a Catalunya el 1992 en ser nomenat director de la Secció d'Arrítmies de l'Hospital Clínic de Barcelona, càrrec que va ocupar fins l'any 2004. Des de l'any 1992 també dirigeix la Unitat d'Arrítmies Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu i la Unitat



FIGURA 2. Josep Brugada i Terradellas

d'Arrítmies del Centre Cardiovascular Sant Jordi de Barcelona. L'any 2004 va ser nomenat director de l'Institut Clínic del Tòrax i, l'any següent, cap del Servei de Cardiologia a l'Hospital Clínic. Des de 2009 és el director mèdic de l'Hospital Clínic de Barcelona, on també és professor de Medicina.

Josep Brugada acumula nombrosos mèrits i reconeixements. L'any 1991 fou el primer investigador no resident als EUA en rebre el primer premi d'investigació en cardiologia de l'*American College of Cardiology*. Ha rebut el Premi Fritz Acker de la Societat Alemanya de Cardiologia (1999) i el Premi Josep Trueta de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears (1999). És president de la Societat Europea d'Arrítmies Cardíacques (EHRA) i membre del Consell Assessor de la Societat nord-americana d'Electrofisiologia i Estimulació (NASPE) i del Comitè d'Investigació i Formació de la Societat Europea de Cardiologia. Ha estat Vicepresident de la Societat Espanyola de Cardiologia (2003-2005).

## Ramon Brugada i Terradellas

Ramon Brugada (Figura 3) va néixer el 9 de gener de 1966. Es va llicenciar en Medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona (1990) i dos anys després es va traslladar als EUA per especialitzar-se. Va començar la



FIGURA 3. Ramon Brugada i Terradellas

seva formació postgraduada en medicina interna a l'*Emory University* d'Atlanta fins obtenir el títol d'especialista l'any 1995. Després va iniciar l'especialització en cardiologia al *Baylor College of Medicine* a Houston (1995-2000), on va ser també professor assistent (2000). L'any següent va ser reconegut com a especialista en cardiologia i així va completar la seva formació de postgrau. El 2002 es va traslladar a Nova York en ser nomenat director del Programa de Genètica Molecular del *Masonic Medical Research Laboratory* a Utica i va ser contractat com a cardiòleg al *New York Heart Center* de Siracusa, càrrec que va ocupar fins el 2005. Aquell any va decidir traslladar-se a Montreal per dirigir el *Clinical Cardiovascular Genetics Center* del *Montreal Heart Institute*. En aquells anys va desenvolupar una notable activitat universitària com a professor visitant del Departament de Medicina de la Universitat de Montreal (2005-2008). Va ser professor visitant a la *Mount Sinai Medical School* de Nova York (2006) i la *Keio University* del Japó (2006-2007). Ramon Brugada va continuar a Montreal fins el 2008 quan va acceptar tornar a Catalunya dins del projecte de la Facultat de Medicina de la Universitat de Girona. Actualment és cardiòleg de l'Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, director del Centre de Genètica Cardiovascular de la

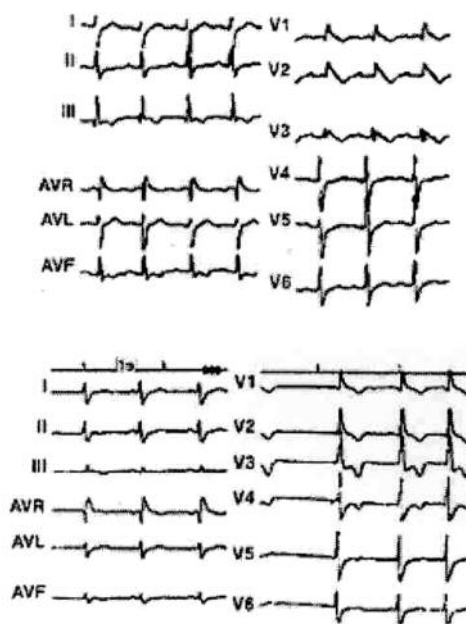
Universitat de Girona, professor associat de Medicina i degà de la Facultat de Medicina.

Ramon Brugada ha rebut nombrosos reconeixements per les seves contribucions científiques com, entre d'altres, el primer premi a l'investigador jove de l'*American College of Cardiology* (1997), el premi Fritz-Acker de la Societat Alemanya de Cardiologia (1999), el premi Josep Trueta de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears (1999), el premi Mirowski (1999) i el primer premi de la Fundació del Cor de la Sociedad Española de Cardiología (2001). L'any 2010 ha estat nomenat membre numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

### La síndrome dels Brugada

La primera referència a la síndrome dels Brugada, atorgant-li aquest nom, es deu a Miyazaki *et al.*<sup>2</sup>, que escriuen el 1996: "*In the present report, we refer to this unique ECG findings associated with symptoms most likely due to ventricular tachyarrhythmias as Brugada syndrome. High take-off ST segment elevation of either the coved or saddle-back type in precordial leads V<sub>1</sub> to V<sub>2</sub>/V<sub>3</sub> seems to be a prominent feature of this syndrome*".

Però, on va començar tot? En Pere i en Josep Brugada havien visitat a Limburg el primer pacient amb aquesta síndrome el 1986. L'afectat era un nen polonès de tres anys que havia presentat diversos episodis de pèrdua de consciència que havien obligat, fins i tot, a maniobres de reanimació realitzades pel seu pare. La germana del nen havia mort de forma sobtada quan només tenia dos anys,

FIGURA 4. Traçats electrocardiogràfics dels primers pacients diagnosticats amb la síndrome dels Brugada<sup>5</sup>



després de diversos episodis que podien haver causat la mort sobtada de la nena però que s'havien pogut avortar. Quan els Brugada van revisar els electrocardiogrames dels dos germans van observar que eren clarament anormals però amb característiques molt similars (Figura 4). En els anys següents van trobar dos pacients més amb característiques similars; això els va permetre la preparació d'una comunicació que presentaren a la reunió de la *North American Society of Pacing and Electrophysiology* que es va realitzar l'any 1991<sup>3</sup>. Després de recollir dades de quatre pacients més, gràcies a la cooperació d'altres col·legues, van publicar el primer article el 1992 amb la descripció de la sèrie<sup>4</sup> (Figura 5). Les troballes observades en els traçats electrocardiogràfics no eren noves però, fins aleshores, havien estat interpretades com variants normals i no s'havien relacionat amb els episodis de mort sobtada<sup>5</sup>.

En realitat, els especialistes sospitaven que alguna cosa estava passant però no havien estat capaços d'identificar-ne la causa. En la dècada de 1980, els membres del *Center for Disease Control* dels EUA havien observat un augment de morts sobtades en joves immigrants provinents del sud-est asiàtic. No era una cosa desconeguda per aquestes comunitats. Per exemple, a Tailandia aquesta forma de morir era coneguda com *Lai Tai* (mort durant el son) i s'interpretava de forma màgica com deguda a l'actuació de fantasmes de vídues que s'emportaven les víctimes, generalment homes joves. Per evitar-ho, no era infreqüent que homes joves es posessin robes de dona en anar al llit a fi d'enganyar el fantasma. A Filipines, el fenomen s'anomenava *Bangungut* (crit de lament seguit de mort sobtada durant el son) i al Japó *Pokkuri* (mort sobtada inesperada durant el son)<sup>6</sup>. En alguns d'aquests països, la incidència de mort sobtada era elevada. A Tailandia era la causa de mort més freqüent en joves<sup>6</sup>. Ara se sap que molts d'ells podien haver patir la síndrome dels Brugada i que l'alta prevalença en aquesta àrea geogràfica és deguda a una transmissió genètica. S'ha calculat que la incidència de mort sobtada és de 26 a 38 per 100.000 homes/any en algunes regions de Tailandia<sup>6</sup>. Es creu que la síndrome dels Brugada podria ser la causa de mort sobtada més freqüent en persones menors de 50 anys sense malaltia cardíaca<sup>7</sup>.

En els anys següents a la descripció inicial, nombroses investigacions van aclarir les característiques de la malaltia. Prop del 60% refereix antecedents de mort sobtada a la família o casos de la pròpia síndrome. La seva transmissió és autosòmica dominant i afecta més als homes. Aquesta vinculació genètica va ser establerta definitivament l'any 1998 quan es va descobrir que el mecanisme íntim era degut a la presència de defectes en el cromosoma 3, que afecten l'expressió del canal de sodi cardíac<sup>8</sup>. S'han descrit tres mutacions sobre l'exó 28, l'intró

7 i la sostracció d'un nucleòtid A en el gen SCN5A (locus 3p21) de l'esmentat canal. Les mutacions són diferents de les presents en altres alteracions cardíques que poden produir arítmies, com la síndrome del QT llarg o la displàsia ventricular dreta<sup>7</sup>. La conseqüència biofísica és una reducció de l'entrada de sodi, sia per una reducció quantitativa o per una disfunció qualitativa dels canals<sup>9</sup>. Nogensmenys, en els darrers anys s'han trobat quatre nous gens que podrien estar associats a la síndrome i que complicarien més la seva definició. Així, existiria la mutació A280V a GPD1-L (*glycerol-3-phosphate dehydrogenase I-like*), que donaria lloc a una hipofunció del canal de sodi<sup>10</sup>. Però no són només els canals de sodi els implicats. Més recentment s'han trobat mutacions en els gens CACNA1c i CACNB2b, que codifiquen en aquest cas canals de calci<sup>11</sup>, i en el KCNE3, que codifica una proteïna beta reguladora dels corrents transitoris de potassi Ito<sup>12</sup>. Aquestes variants explicarien que en realitat no cal només que s'afecti el canal de sodi com s'havia suggerit originàriament. El que ha de succeir per tal que aparegui la síndrome és un desequilibri dels corrents iònics en la fase I del potencial d'acció cardíac<sup>9</sup>.

No està del tot clar com es vincula finalment l'alteració genètica amb la mort sobtada. Per exemple, persones aparentment sanes tenen les alteracions electrocardiogràfiques característiques però mai han tingut simptomatologia (síncope, arítmia o mort sobtada)<sup>7</sup>. Això no significa que un dia la síndrome no pugui debutar amb la mort sobtada com a primera manifestació. Què és el que pot precipitar les arítmies tampoc es coneix del tot. Així, persones amb ritme completament normal presenten de cop arítmies ventriculars polimòrfiques i ràpides. En alguns casos pot haver-hi vinculació a l'estimulació vagal o adrenèrgica, però de vegades no s'associa a cap estimulació del sistema nerviós vegetatiu<sup>7</sup>. Des del punt de vista fisiopatològic, semblaria que les arítmies ventriculars serien la conseqüència de la diferència en la durada del potencial d'acció entre les cèl·lules epicardíques i endocardíques al ventricle. Com a conseqüència, el predomini del corrent transitori de potassi a l'epicardi donaria lloc a un escurçament de la durada del potencial d'acció per absència de la fase 2. En l'endocardi el potencial d'acció segueix essent normal i això origina un gradient elèctric en fase 2 que pot produir la reexcitació epicàrdica en l'endocardi en fase 2<sup>7</sup>.

Clínicament, la síndrome completa es manifesta com episodis de taquicàrdia ventricular polimòrfica amb un patró de blocatge de la branca dreta del segment ST a V1-V3<sup>7</sup> (Figura 6). El resultat és una síncope que es resol espontàniament si l'episodi acaba, però que porta a la mort sobtada si persisteix. No sempre està clara a l'inici. És relativament freqüent que els afectats hagin estat diagnosticats de síncope vasovagal o de causa desconeguda.

## Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome

### A Multicenter Report

PEDRO BRUGADA, MD, JOSEP BRUGADA, MD\*†

Aalst, Belgium and Barcelona, Spain

**Objectives.** The objectives of this study were to present data on eight patients with recurrent episodes of aborted sudden death unexplainable by currently known diseases whose common clinical and electrocardiographic (ECG) features define them as having a distinct syndrome different from idiopathic ventricular fibrillation.

**Background.** Among patients with ventricular arrhythmias who have no structural heart disease, several subgroups have been defined. The present patients constitute an additional subgroup with these findings.

**Methods.** The study group consisted of eight patients, six male and two female, with recurrent episodes of aborted sudden death. Clinical and laboratory data and results of electrocardiography, electrophysiology, echocardiography, angiography, histologic study and exercise testing were available in most cases.

**Results.** The ECG during sinus rhythm showed right bundle branch block, normal QT interval and persistent ST segment elevation in precordial leads V<sub>1</sub> to V<sub>3</sub> not explainable by electrolyte disturbances, ischemia or structural heart disease. No histologic abnormalities were found in the four patients in

whom ventricular biopsies were performed. The arrhythmia leading to (aborted) sudden death was a rapid polymorphic ventricular tachycardia initiating after a short coupled ventricular extrasystole. A similar arrhythmia was initiated by two to three ventricular extrastimuli in four of the seven patients studied by programmed electrical stimulation. Four patients had a prolonged HV interval during sinus rhythm. One patient receiving amiodarone died suddenly during implantation of a demand ventricular pacemaker. The arrhythmia of two patients was controlled with a beta-adrenergic blocking agent. Four patients received an implantable defibrillator that was subsequently used by one of them, and all four are alive. The remaining patient received a demand ventricular pacemaker and his arrhythmia is controlled with amiodarone and diphenylhydantoin.

**Conclusions.** Common clinical and ECG features define a distinct syndrome in this group of patients. Its causes remain unknown.

(J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6)

FIGURA 5. Primera pàgina de l'article on es va descriure la primera sèrie de pacients amb la síndrome dels Brugada<sup>4</sup>

Amb el temps, el seguiment de l'ECG permet detectar el problema i, en altres casos, tot s'aclareix quan l'administració de fàrmacs antiarítmics permet descobrir finalment la síndrome<sup>7</sup>. En canvi, el diagnòstic és relativament fàcil si hi ha un ECG típic en una persona que s'ha recuperat de l'episodi sincopal. De vegades, però, els ECG són més atípics i cal tenir especial cura en fer el seguiment fins que apareix. En l'ECG es considera manifestació diagnòstica de la síndrome l'elevació del segment ST igual o superior a 2 mm en més d'una derivació precordial dreta (V1-V3), seguida d'ones negatives (Figura 6)<sup>7</sup>.

El pronòstic de la malaltia no és bo. Si els pacients es recuperen de la síncope o de la situació que podia haver conduït a la mort sobtada, és molt probable que aparegui de nou un episodi (en un terç, en els dos anys següents). En malalts asimptomàtics, el pronòstic és el mateix. No obstant això, la implantació d'un desfibril·lador millora de forma notable el pronòstic, ja que l'aparell detecta i tracta de forma eficaç els episodis de fibril·lació ventricular<sup>7</sup>. Des de l'àrea farmacològica s'han assajat diversos

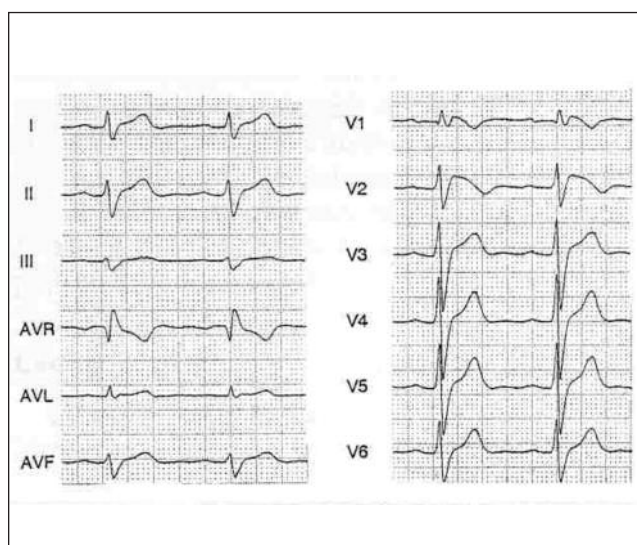


FIGURA 6. Traçat electrocardiogràfic característic de la síndrome dels Brugada. Conté l'elevació del segment ST i un patró similar a un blocatge de la branca dreta a les derivacions precordials V1 - V3<sup>7</sup>

fàrmacs, com els inhibidors dels corrents de potassi Ito i els que augmenten els corrents de calci ICaL. Entre els primers, s'ha utilitzat amb èxit la quinidina<sup>13</sup>; entre els segons, l'isoproterenol, agonista dels adrenoreceptors  $\beta$ , també ha mostrat eficàcia en casos d'arítmies repetides<sup>14</sup>.

L'estudi de la síndrome dels Brugada és un excel·lent exemple de la medicina de principis del segle XXI. La conjunció de diverses disciplines –l'epidemiologia o la genètica per explicar la situació de la malaltia a les poblacions afectades, la biologia molecular o la biofísica per entendre el seu mecanisme o la cardiologia per fer el diagnòstic i establir el tractament–, ha permès anar de les explicacions màgiques de vídues fantasmes a la base molecular del trastorn. És una gran satisfacció que metges catalans hagin participat de forma decisiva en el descobriment de la malaltia, així com en conèixer el seu mecanisme i tractament.

### Nota d'agraïments

Els autors volem agrair la col·laboració de Pere, Josep i Ramon Brugada i Terradellas en l'elaboració del present article mitjançant el lliurament de part de la documentació, l'autorització per reproduir les figures que il·lustren l'article i la revisió del manuscrit final.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Foz i Sala M, Llauradó i Miret E, Ramis i Coris J, coordinadors. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona: Enciclopèdia Catalana, 2000; 1678.
2. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST elevation in patients with Brugada syndrome. *JACC*. 1996;27:1061-70.
3. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *PACE*. 1991;14:746.
4. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *JAAC*. 1992;20:1391-6.
5. Brugada.org [Internet]. Fundació Ramon Brugada Senior. [accés el 23 d'abril de 2010]. Consultable a: <http://www.brugada.org/>.
6. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyio K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96:2595-600.
7. Brugada J, Brugada R, Brugada P. La síndrome de Brugada. *Ann Med*. 2000;83:44-6.
8. Chen Q, Kirsch GE, Shang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-6.
9. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1297-315.
10. London B, Michalec M, Mehdi H, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac  $\text{Na}^+$  current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007;116:2260-8.
11. Antzelevitch C, Pollevich GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
12. Delpón E, Cordeiro JM, Nuñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Polevick GD, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:209-18.
13. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110:1731-7.
14. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4:695-700.